

**Paweł Stróżecki, Jacek Manitus**Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

# Hiperfosfatemia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

## Hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease

### ABSTRACT

Kidney plays a crucial role in phosphate homeostasis. Chronic kidney disease (CKD) activates compensating mechanisms, such as elevated FGF-23 and PTH production, which are directed to maintain serum phosphorus concentration within normal range. These mechanisms are sufficient in early CKD, but further progression of CKD leads to hyperphosphatemia. Elevated phosphorus concentration is involved in pathophysiology of CKD complications, and is a marker of increased risk of death. Many phosphate-binding drugs (PBAs) are available, and PBAs are commonly used in CKD patients. Treatment with PBAs is successful

in lowering serum phosphorus concentration, but evidence that this therapy improves outcomes is still lacking. KDIGO 2017 Guidelines modify previous recommendations regarding mineral and bone disorders in patients with CKD. Decisions about phosphate-lowering treatment should be based on progressively or persistently elevated serum phosphate, and should consider calcium and PTH concentration. Treatment of hyperphosphatemia involves PBAs with restriction of calcium-based phosphate binders, but also diet modification and adequate dialysis.

**Forum Nefrol 2018, vol 11, no 1, 1–8****Key words:** phosphorus, FGF-23, uremic toxin, chronic kidney disease

### FOSFOR JEST NIEZBĘDNY DO ŻYCIA

Fosfor stanowi około 1% masy ciała i odgrywa kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych. Około 80% fosforu jest zdeponowane w kościach i zębach. Fosfor stanowi także niezbędny element składowy kwasów nukleinowych, fosfolipidów błon komórkowych, związków wysokoenergetycznych oraz odgrywa rolę w przekazywaniu sygnałów. W komórkach fosfor występuje zarówno w postaci związków organicznych, na przykład adenosynotrójfosforanu, jak i nieorganicznych, takich jak anion fosforanowy  $H_2PO_4^-$ . W osoczu fosfor występuje głównie w postaci nieorganicznego fosforanu, a pula osoczowa stanowi mniej niż 1% całkowitej zawartości w ustroju. Stężenie fosforanu nieorganicznego jest utrzymywa-

ne w wąskim zakresie — u dorosłych między 2,5 a 4,5 mg/dl (0,81–1,45 mmol/l) [1]. Aby przeliczyć stężenie wyrażone w mg/dl na mmol/l należy je pomnożyć przez 0,3229.

Kluczowymi procesami biorącymi udział w utrzymaniu homeostazy fosforanowej są: wchłanianie jelitowe, przebudowa kości, wydalanie nerkowe oraz wymiana między przestrzenią wewnątrzkomórkową i pozakomórkową. W warunkach fizjologicznych spożycie fosforu w diecie, które waha się w zakresie 700–2000 mg/dobę, jest równoważone wydalaniem fosforu z moczem i stolcem. Przeciętne spożycie fosforu w diecie wynosi 1200 mg/dobę, z czego 2/3 jest wchłaniane w jelicie. Wchłanianie fosforu odbywa się głównie dzięki kotransporterowi sodowo-fosforanowemu Npk2b w komórkach nabłonka

▶▶Przeciętne  
spożycie fosforu  
w diecie wynosi  
1200 mg/dobę,  
z czego 2/3  
jest wchłaniane  
w jelicie◀◀

**Adres do korespondencji:**

dr hab. n. med. Paweł Stróżecki  
Klinika Transplantologii  
i Chirurgii Ogólnej  
Szpital Uniwersytecki Nr 1  
im. Dra A. Jurasza  
ul. Skłodowskiej-Curie 9,  
85–094 Bydgoszcz  
tel.: 52 585 43 86  
e-mail: st\_pawel@cm.umk.pl

▶▶ Kluczową rolę w regulacji stężenia fosforu odgrywa produkowany w osteocytach FGF-23◀◀

▶▶ Wykazano występowanie dobowego rytmu stężenia fosforu u chorych hemodializowanych oraz u osób zdrowych◀◀

▶▶ Na zmiany stężenia fosforu wraz z postępem przewlekłej choroby nerek należy patrzeć przez pryzmat jednoczesnych zmiany innych „głównych graczy” biorących udział w metabolizmie mineralnym i kostnym, którymi są: wapń, FGF-23, Klotho,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  oraz PTH◀◀

jelita, którego regulatorami są: zawartość fosforu w diecie, kalcytriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) oraz czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23). Fosfor z osocza i przestrzeni pozakomórkowej może przechodzić do komórek, być deponowany w kościach i tkankach miękkich lub wydany przez nerki. Stężenie fosforu jest uwarunkowane dynamiczną równowagą hormonów (PTH, FGF-23 i jego kofaktora Klotho,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), zależy także od wieku, płci, czynników genetycznych, a także źródła pochodzenia fosforu spożywanego w diecie. Główną drogą wydalania fosforu są nerki. W kłębuszkach nerkowych filtrowane jest 3700–6100 mg fosforu na dobę, z czego 75–85% jest wchłaniane zwrótnie w cewkach nerkowych, a 600–1500 mg jest wydalone z moczem, co u osoby zdrowej równoważy wchłaniania jelitowe. Za reabsorpcję fosforu w cewkach nerkowych odpowiedzialne są kotransportery: Npt2a, Npk2c oraz PIT-2.

Kluczową rolę w regulacji stężenia fosforu odgrywa produkowany w osteocytach FGF-23. Synteza FGF-23 wzrasta pod wpływem fosforu, PTH i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Główne efekty działania FGF-23 to: zwiększenie fosfaturii poprzez zmniejszenie ekspresji kotransporterów Npt2a i Npk2c w nabłonku cewek, zmniejszenie produkcji  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  w nerkach, zmniejszona produkcja PTH w przytarczycach oraz zmniejszone wchłaniania jelitowe fosforu [1–3].

### DOBOWY RYTM STĘŻENIA FOSFORU

Stężenie fosforu nie jest stałe w ciągu doby. Wykazano występowanie dobowego rytmu stężenia fosforu u chorych hemodializowanych (HD) oraz u osób zdrowych. Najniższe stężenie fosforu u chorych HD obserwowano o godzinie 11.00, zaś najwyższe około godziny 3.30. Średnia różnica między najniższą i najwyższą wartością wynosiła 1,3 mg/dl (0,42 mmol/l). U chorych HD wykazano także występowanie rytmu dobowego dla wapnia zjonizowanego, PTH oraz  $25(\text{OH})\text{D}_3$  [4].

### PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK (CKD) A HOMEOSTAZA FOSFORANOWA

Na zmiany stężenia fosforu wraz z postępem przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) należy patrzeć przez pryzmat jednoczesnych zmiany innych „głównych graczy” biorących udział w metabolizmie mineralnym i kostnym, którymi są: wapń, FGF-23, Klotho,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  oraz PTH. Białko Klotho występuje w dwóch formach: błonowej (m-Klotho), która stanowi niezbędny kofaktor dla FGF-23, oraz formie rozpuszczalnej (s-Klotho). Rozpuszczalne Klotho jest produktem proteolitycznego oddzielenia od m-Klotho i można oznaczać jego stężenie w płynach ustrojowych. Kompleks FGF-23 + m-Klotho zmniejsza ekspresję transporterów sodowo-fosforanowych w nabłonku cewek nerkowych, prowadząc do fosfaturii [1].

Wraz z postępem CKD i zmniejszaniem się współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) obserwowany jest charakterystyczny wzorec zmian wskaźników gospodarki mineralnej i kostnej [5, 6]. I tak w przebiegu CKD najwcześniej obserwowanymi zmianami są: równoległe obniżanie się ekspresji tkankowej i stężenia rozpuszczalnego Klotho oraz stężenia  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Natomiast FGF-23 i PTH we wczesnych stadiach CKD pozostają względnie stałe, a następnie ich zależność z GFR przyjmuje charakter krzywoliniowy. W badaniu Pavik i wsp. narastanie stężenia FGF-23 obserwowano od  $\text{GFR} < 47 \text{ ml/min}$ , a PTH od  $\text{GFR} < 34 \text{ ml/min}$ . Linia ilustrująca zależność między stężeniem fosforu a GFR była płaska w stadiach 1–3 CKD i zaczynała narastać przy  $\text{GFR} < 35 \text{ ml/min}$ . Stężenie wapnia zjonizowanego pozostawało stałe w stadiach 1–5 CKD [5]. Zatem fosfor odgrywa kluczową rolę w rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc, a udział fosforu w rozwoju zaburzeń mineralnych i kostnych w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD-MBD, *chronic kidney disease-mineral and bone disorders*) rozpoczyna się znacznie wcześniej niż jego stężenie w surowicy zaczyna rosnąć [2, 3, 5].

### FOSFOR JAKO WSKAŹNIK RYZYKA U NIEDIALIZOWANYCH PACJENTÓW Z CKD

Wyniki badań oceniających znaczenie fosforu u niedializowanych pacjentów z CKD w przewidywaniu ryzyka zgonu są niejednoznaczne. W części badań wykazano, że fosfor nawet w zakresie stężeń prawidłowych, jest wskaźnikiem ryzyka zgonu [7, 8]. W innym badaniu w liczącej 10 672 grupie chorych z CKD nie wykazano związku stężenia fosforu z ryzykiem zgonu [9]. Kontrowersje budzi również znaczenie fosforu w przewidywaniu ryzyka schyłkowej niewydolności nerek. W jednym z badań nie wykazano związku stężenia fosforu z ryzykiem postępu CKD [9]. Natomiast w metaanalizie 12 badań kohortowych, która objęła

25 265 niedializowanych pacjentów z CKD wykazano, że zwiększenie stężenia fosforu o 1,0 mg/dl wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka postępu CKD oraz ryzyka zgonu [10]. Również analiza danych z badania *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) potwierdza związek między stężeniem fosforu a ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) [8].

## FOSFOR JAKO WSKAŹNIK RYZYKA U PACJENTÓW Z CKD LECZONYCH NERKOZASTĘPCZO

Wiele wyników badań wskazuje na związek między stężeniem fosforu a ryzykiem zgonu u chorych dializowanych. Zależność ta nie ma jednak charakteru liniowego. U pacjentów dializowanych — zarówno hemodializowanych, jak i dializowanych otrzewnowo — zależność między stężeniem fosforanu a ryzykiem zgonu ma kształt litery „U”: ryzyko zgonu jest podwyższone u chorych zarówno z hiperfosfatemią, jak i hipofosfatemią [11–13]. Zależność taką potwierdzono także w opublikowanym w 2015 roku badaniu COSMOS, które przeprowadzono w 20 państwach europejskich w grupie ponad 6000 chorych HD. Najniższą śmiertelność obserwowano u chorych HD ze stężeniem fosforu 4,4 mg/dl (1,42 mmol/l), zaś najniższe względne ryzyko zgonu obserwowano przy wyjściowym stężeniu fosforu w zakresie 3,6–5,2 mg/dl (1,16–1,68 mmol/l). Wykazano także poprawę rokowania u chorych, u których wyjściowe stężenie fosforu wynosiło > 5,2 mg/dl i obniżyło się w trakcie badania [14]. Natomiast u chorych z wyjściowym stężeniem P w zakresie 3,6–5,2 mg/dl zarówno wzrost, jak i spadek stężenia fosforu poza ten zakres był związany ze wzrostem śmiertelności [14]. U biorców przeszczepu nerki także wykazano nieliniową zależność w kształcie „U” między stężeniem fosforu oznaczonym w pierwszym roku po przeszczepieniu i ryzykiem zgonu [15].

## W JAKIM MECHANIZMIE FOSFOR ZWIĘKSZA RYZYKO ZGONU I INCYDENTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH?

Istnieje wiele potencjalnych powiązań między fosforem a ryzykiem zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych. Argumenty przemawiające za takimi powiązaniami znajdują się głównie w przekrojowych badaniach epidemiologicznych oraz w badaniach eksperymen-

talnych. Przedmiotem kontrowersji jest, na ile sam fosfor powoduje uszkodzenie układu krążenia, a na ile wynika to z odpowiedzi hormonalnej na zwiększony ładunek fosforu, na przykład ze zwiększonego wydzielania FGF-23, PTH, czy też niedoboru  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [16].

Fosfor odgrywa kluczową rolę w powstawaniu zwapnień w układzie krążenia w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Wysokie stężenie fosforu jest z jednym z czynników, które mogą promować zmianę fenotypu komórek mięśni gładkich ściany naczyń do komórek podobnych do osteoblastów. W badaniach doświadczalnych wykazano, że wysokie stężenie fosforu powodowało powstawanie zwapnień w tętnicach [17]. Wykazano także wpływ hiperfosfatemii na dysfunkcję śródbłónka [16]. Jeszcze inny potencjalny mechanizm wiążący hiperfosfatemie ze zwapnieniami w układzie krążenia to stosowanie dużych dawek preparatów wapnia jako leków wiążących fosforan w przewodzie pokarmowym [18].

Stężenie fosforu wiąże się z przerostem lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) u niedializowanych chorych z CKD [19] i u chorych HD [20]. Oczywiście opisane zależności epidemiologiczne nie dowodzą bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego. Czynnikiem, który może stanowić patofizjologiczne powiązanie między fosforem i LVH jest FGF-23. W warunkach doświadczalnych FGF-23 powoduje LVH, natomiast pozbawienie zwierząt doświadczalnych genu receptora dla FGF-23 zapobiega LVH [21]. Uważa się, że FGF-23 może w sposób bardziej wiarygodny odzwierciedlać obciążenie ładunkiem fosforu niż pojedynczy pomiar stężenia fosforu w surowicy. Konieczne są dalsze badania w celu lepszego zrozumienia roli FGF-23 oraz określenia jego potencjalnej przydatności, jako wskaźnika do rozpoczęcia interwencji terapeutycznej i monitorowania terapii zaburzeń mineralnych i kostnych w przebiegu CKD [22].

Związek między hiperfosfatemią a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym można jeszcze wytłumaczyć w inny sposób. Hiperfosfatemia występuje częściej u chorych hemodializowanych, którzy nie przestrzegają zaleceń co do przyjmowania leków [23]. Hiperfosfatemia może być także wyrazem nieadekwatnej dializoterapii — zbyt małej dostarczonej dawki dializy. Te dane wskazują, że hiperfosfatemia identyfikuje pacjentów zwiększonego ryzyka, ale nie koniecznie musi oznaczać bezpośredni „toksyczny” efekt fosforu.

►► U pacjentów dializowanych — zarówno hemodializowanych, jak i dializowanych otrzewnowo — zależność między stężeniem fosforanu a ryzykiem zgonu ma kształt litery „U”: ryzyko zgonu jest podwyższone u chorych zarówno z hiperfosfatemią, jak i hipofosfatemią◄◄

## LECZENIE HIPERFOSFATEMII

Wyniki badań wskazujących na niekorzystne znaczenie rokownicze hiperfosfatemii oraz wyniki badań wskazujących na rolę fosforu w powstawaniu zwapnień w sercu i naczyniach spowodowały zainteresowanie podwyższonym stężeniem fosforanu w surowicy, jako celem terapeutycznym. Leczenie hiperfosfatemii stało się we współczesnej nefrologii jednym z kanonów, choć brakuje dowodów, że takie postępowanie poprawia rokowanie chorych z CKD. Mimo to leki wiążące fosforan w przewodzie pokarmowym (PBAs, *phosphate binding agents*) stosuje się u 85–88% chorych hemodializowanych [14], nawet u niemal 80% chorych HD z hipofosfatemią (stężeniem fosforu < 2,5 mg/dl) [24].

## LEKI WIĄŻĄCE FOSFOR

Dostępnych jest bardzo wiele PBAs. Leki te różnią się budową chemiczną, mechanizmem działania, profilem działań niepożądanych oraz ceną. Ważną cechą różnicującą poszczególne preparaty jest to, czy zawierają wapń. Opublikowano wiele badań wykazujących skuteczność PBAs w redukcji stężenia fosforu w surowicy.

Niestety nie ma jednoznacznych dowodów na korzystny wpływ leczenia PBAs w porównaniu z placebo na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu u chorych dializowanych. Potwierdza to opublikowana niedawno metaanaliza Palmer i wsp., w której przeanalizowano dane z 77 badań (12 256 pacjentów), a w której wykazano, że PBAs nie powodowały redukcji ryzyka zgonu w porównaniu z placebo. W badaniu tym analizowano: sevelamer, preparaty wapnia, lantanu, żelaza, magnezu, kolestilan, bixalomer oraz amid kwasu nikotynowego [25].

Wiele danych przemawia za przewagą PBAs nie zawierających wapnia, w porównaniu z PBAs zawierającymi wapń u chorych z CKD leczonych preparatami wiążącymi fosforan w przewodzie pokarmowym, choć i te wyniki badań nie są jednoznaczne.

W cytowanej powyżej analizie Palmer i wsp. wykazano przewagę sevelameru w porównaniu z preparatami zawierającymi wapń, porównując ze sobą poszczególne preparaty PBAs [25]. Podobnie w opublikowanej w Lancet w 2013 roku metaanalizie 11 badań randomizowanych (4622 pacjentów) wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu

u chorych leczonych PBAs nie zawierającymi wapnia, w porównaniu z chorymi otrzymującymi PBAs zawierające wapń [26]. Natomiast kolejna metaanaliza nie wykazała korzyści stosowania sevelameru lub preparatów lantanu w redukcji ryzyka zgonu w porównaniu ze stosowaniem PBAs zawierających wapń [27].

Wątpliwości budzi także celowość stosowania PBAs w populacji niedializowanych chorych z CKD. Z jednej strony wykazano wprawdzie w randomizowanym badaniu przewagę sevelameru nad węglanem wapnia w zakresie redukcji ryzyka zgonu u chorych z CKD w stadium G3–4 [28]. Natomiast nie występowała w tym badaniu istotna różnica w zakresie konieczności rozpoczęcia leczenia nerko zastępczego w obu badanych grupach. Z drugiej strony w opublikowanym niedawno kohortowym badaniu u niedializowanych chorych z CKD nie znaleziono jednoznacznego dowodu na zmniejszenie śmiertelności u chorych leczonych PBAs [29]. Warto także zauważyć, że w badaniu porównującym PBAs z placebo u chorych z CKD w stadium G3b–G4 z wyjściowym stężeniem fosforu 4,2 mg/dl (1,36 mmol/l) wykazano spadek stężenia fosforu, zmniejszenie wydalania fosforu z moczem, stabilne stężenie PTH i brak zmian FGF-23 u chorych leczonych PBAs, jednak u chorych leczonych PBAs obserwowano nasilenie zwapnień w tętnicach wieńcowych i w aortalii. Tego niekorzystnego efektu nie obserwowano natomiast u chorych otrzymujących placebo [30]. Wyniki tego badania poddają w wątpliwość celowość podania PBAs u chorych z CKD i prawidłowym stężeniem fosforu.

Ograniczeniem stosowania PBAs jest także częste występowanie działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego [25]. Kolejnym mankamentem większości PBAs jest konieczność przyjmowania dużej liczby tabletek w ciągu doby.

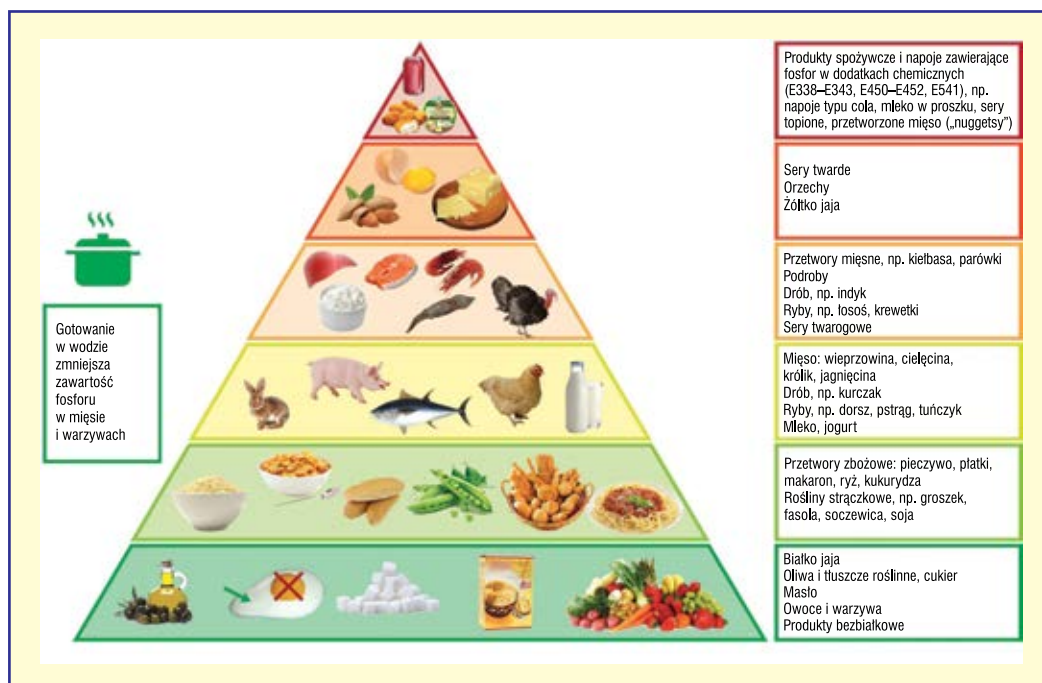
## ZNACZENIE DIETY W LECZENIU HIPERFOSFATEMII

W randomizowanych badaniach wykazano korzystny wpływ interwencji dietetycznej i edukacji pacjenta na stężenie fosforanu w surowicy [31]. W badaniu porównującym dietę wegetariańską i dietę mięsną zawierające takie same ilości fosforu wykazano znamienne niższe stężenia fosforu w surowicy w czasie spożywania diety wegetariańskiej [32]. Zwraca się coraz większą uwagę, że źródłem fosforu są dodatki do żywności stosowane w przemyśle spo-

▶▶Niestety nie ma jednoznacznych dowodów na korzystny wpływ leczenia PBAs w porównaniu z placebo na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu u chorych dializowanych◀◀

▶▶Źródłem fosforu są dodatki do żywności stosowane w przemyśle spożywczym◀◀





**Rycina 1.** „Piramida fosforowa” — podział produktów spożywczych w zależności od zawartości fosforu [33]. Dzięki uprzejmości: D'Alessandro C., Piccoli G., Cupisti A.; University of Pisa

żywczym. Fosfor jest dodawany w czasie produkcji żywności głównie w postaci związków nieorganicznych. Ilość fosforu dostarczana w ciągu doby w ten sposób może sięgać nawet 500 mg i są to związki o dużej biodostępności. Natomiast absorpcja fosforu ze związków organicznych jest mniejsza — biodostępność fosforu z produktów pochodzenia zwierzęcego wynosi około 40–60%, a z produktów pochodzenia roślinnego około 20–50% [22]. Należy jednak pamiętać, że rygorystyczne ograniczenia spożycia pokarmów zawierających fosfor niesie ryzyko niedożywienia białkowego.

Sposobem, który może być wykorzystany w edukacji pacjentów jest graficzne przedstawienie zawartości fosforu w różnych produktach spożywczych, na przykład w formie „piramidy fosforowej” (ryc. 1) [33]. Ograniczeniem szerokiego stosowania interwencji dietetycznych w zakresie redukcji spożycia fosforu jest brak dowodów na korzystne znaczenie rokownicze i bezpieczeństwo takiego postępowania.

## SPOSÓB DIALIZOTERAPII A FOSFOR

W małych grupach chorych porównywano skuteczność różnych sposobów hemodializoterapii: hemodializy niskoprzepływowej (LF-HD, *low-flux hemodialysis*), wysokoprzepływowej (HF-HD, *high-flux hemodialysis*)

oraz hemodiafiltracji (HDF, *hemodiafiltration*) w usuwaniu fosforu. Ilość fosforu usuwanego w czasie pojedynczego zabiegu była o około 10% wyższa w czasie HF-HD i HDF w porównaniu z LF-HD. Z badania tego wynika, że głównym mechanizmem usuwania fosforanu jest dyfuzja, a nie konwekcja [34]. W innym badaniu nie wykazano istotnych różnic w ilości fosforu usuwanego w ciągu doby między chorymi leczonymi ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CAPD, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*) i automatyczną dializą otrzewnową (APD, *automated peritoneal dialysis*) [35].

## NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE HIPERFOSFATEMII

W ostatnich kilku latach badano wiele substancji, które wiążą fosforan w przewodzie pokarmowych lub są inhibitorami transportu fosforanu. Wykazano skuteczność preparatów żelaza, na przykład cytrynianu żelaza lub kompleksu oksywodorotlenku żelaza i sacharozy w redukcji stężenia fosforu, przy czym liczba tabletek, którą musiał przyjmować chory, była znacznie niższa niż w przypadku sevelameru [36, 37]. Dodatkową korzyścią przy stosowaniu cytrynianu żelaza było zwiększenie saturacji transferyny żelazem

▶▶ Nie ma zatem wskazań do wczesnego, „prewencyjnego” włączania leków z grupy PBAs przed pojawieniem się hiperfosfatemii ◀◀

oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny [38]. Innym badanym lekiem był kolestilan — nie-wchłanialna żywica wiążąca fosforan i kwasy żółciowe w jelicie, która jest równie skuteczna jak sevelamer w obniżaniu stężenia fosforu i jednocześnie prowadzi do spadku stężenia cholesterolu frakcji LDL [38]. Jeszcze inny mechanizm działania ma amid kwasu nikotynowego, który hamuje wymiennik Npk w nabłonku jelita, zmniejszając wchłanianie fosforu [39]. Kolejnym lekiem w fazie badań klinicznych jest tenapanor — inhibitor wymiennika Na/H typu 3, który hamuje absorpcję sodu i fosforanu w jelicie [40]. Niestety problemem w przypadku wszystkich tych preparatów jest wysokie ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego.

### CO O HIPERFOSFATEMII MÓWIĄ WYTYCZNE KDIGO 2017?

Zapisy zawarte w wytycznych *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2017 [22] odzwierciedlają aktualny stan wiedzy na temat rozpoznawania i leczenia zaburzeń homeostazy fosforanowej w przebiegu CKD. W wytycznych KDIGO 2017 znalazło się stwierdzenie, że u pacjentów z CKD w stadiach G3a–G5D sugeruje się obniżenie podwyższonego stężenia fosforu do zakresu normy [24]. Nastąpiła tu zmiana w porównaniu z zaleceniami KDIGO z 2009 roku, w których sugerowane było „utrzymanie stężenia fosforu w zakresie normy”. Zmiana ta wynika z braku dowodów, że takie postępowanie jest sku-

teczne i bezpieczne. Nie ma zatem wskazań do wczesnego, „prewencyjnego” włączania leków z grupy PBAs przed pojawieniem się hiperfosfatemii. Podkreślane jest także, że u pacjentów z CKD w stadiach G3a–G5D decyzja o leczeniu obniżającym stężenie fosforu powinna być oparta na postępującym lub trwałym podwyższeniu stężenia fosforu, a nie na wyniku pojedynczego oznaczenia. Silne uzasadnienie w wynikach badań znajduje zalecenie ograniczenia stosowania preparatów zawierających wapń we wszystkich stadiach CKD. Wytyczne KDIGO 2017 wskazują także na rolę ograniczenia spożycia fosforu w diecie pacjentów z CKD i hiperfosfatemią oraz zwrócenie uwagi na źródło pochodzenia fosforu w diecie: najbardziej korzystne są tu produkty spożywcze pochodzenia roślinnego, mniej korzystne pochodzenia zwierzęcego, zaś najmniej korzystne dodawane w procesie produkcji żywności nieorganiczne związki fosforu. Warto zauważyć, że żadna z rekomendacji KDIGO 2017 dotyczących fosforu nie ma rangi 1A. Większość rekomendacji dotyczących fosforu została opisana jako poziom 2 (level 2), co należy rozumieć jako „sugerujemy”, a jakość dowodów dla tych rekomendacji jest umiarkowana, słaba lub bardzo słaba (B,C lub D) [22].

Zatem zgodnie z zaleceniami KDIGO 2017 wskazaniem do interwencji terapeutycznej jest hiperfosfatemia, a celem leczenia jest uzyskanie stężenia fosforu w granicach normy. Leczenie hiperfosfatemii powinno być działaniem wielokierunkowym obejmującym dietę, adekwatną dializoterapię oraz farmakoterapię.

▶▶ U pacjentów z CKD w stadiach G3a–G5D sugeruje się obniżenie podwyższonego stężenia fosforu do zakresu normy ◀◀

### STRESZCZENIE

Nerki odgrywają kluczową rolę w regulacji homeostazy fosforanowej. Przewlekła choroba nerek (CKD) prowadzi do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych, takich jak zwiększona produkcja FGF-23 i parathormonu, mających na celu utrzymanie prawidłowego stężenia fosforu we krwi. Mechanizmy te są skuteczne we wczesnych stadiach CKD, jednak stają się niewydolne w zaawansowanej CKD, co prowadzi do hiperfosfatemii. Hiperfosfatemia odgrywa rolę w rozwoju powikłań CKD, jest także wskaźnikiem zwiększonego ryzyka zgonu. Dostępnych jest wiele leków wiążących fosforan w przewodzie pokarmowym (PBAs) i są one szeroko stosowane u pacjentów z CKD. Stosowanie PBAs

proceedzi do obniżenia stężenia fosforu, jednak brak jest jednoznacznych dowodów, że takie postępowanie poprawia rokowanie u pacjentów z CKD. Wytyczne KDIGO 2017 modyfikują dotychczasowe zasady postępowania w zaburzeniach mineralnych i kostnych w przebiegu CKD. Wskazaniem do leczenia jest trwałe lub postępujące podwyższenie stężenia fosforu, a decyzja o leczeniu powinna uwzględniać także stężenie wapnia i PTH. Leczenie hiperfosfatemii obejmuje stosowanie leków wiążących fosforan z zaleceniem ograniczenia preparatów zawierających wapń, ale także modyfikację diety i adekwatną dializoterapię.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 1, 1–8

**Słowa kluczowe:** fosfor, przewlekła choroba nerek, leki wiążące fosforan

1. Ritter C.S., Slatopolsky E. Phosphate toxicity in CKD: the killer among us. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 1088–1100.
2. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate and magnesium homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1257–1272.
3. Lederer E. Regulation of serum phosphate. *J. Physiol.* 2014; 592: 3985–3995.
4. Trivedi H., Szabo A., Zhao S. i wsp. Circadian variation of mineral and bone parameters in end-stage renal disease. *J. Nephrol.* 2015; 28: 351–359.
5. Pavik I., Jaeger P., Ebner E. i wsp. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 352–359.
6. Sakan H., Nakatani K., Asai O. i wsp. Reduced renal Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS One.* 2014; 9: e8630.
7. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. i wsp. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 520–528.
8. Selamet U., Tighiouart H., Sarnak M.J. i wsp. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3–5: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 2016; 89: 176–184.
9. Mehrotra R., Peralta C.A., Chen S. i wsp. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 84: 898–897.
10. Da J., Xie X., Wolf M. i wsp. Serum phosphorus and progression of CKD and mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66: 258–265.
11. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. i wsp. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2208–18.
12. Floege J., Kim J., Ireland E. i wsp. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 1948–1955.
13. Liu C.T., Lin Y.C., Lin Y.C. i wsp. Roles of serum calcium, phosphorus, PTH and ALP on mortality in peritoneal dialysis patients: a nationwide, population-based longitudinal study using TWRDS 2005–2012. *Sci. Rep.* 2017; 7: 33.
14. Fernandez-Martin J.L., Martinez-Cambor P., Dionisi M.P. i wsp. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 1542–1551.
15. Jeon H.J., Kim Y.C., Park S. i wsp. Association of serum phosphorus concentration with mortality and graft failure among kidney transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12: 653–662.
16. Stevens K.K., Denby L., Patel R.K. i wsp. Deleterious effects of phosphate on vascular and endothelial function via disruption to the nitric oxide pathway. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32: 1617–1627.
17. Shroff R.C., McNair R., Skepper J.N. i wsp. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 103–112.
18. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. i wsp. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1478–1483.
19. Chue C.D., Edwards N.C., Moody W.E. i wsp. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. *Heart* 2012; 98: 219–224.
20. Stróżecki P., Adamowicz A., Nartowicz E. i wsp. Parathormon, calcium, phosphorus and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Renal Fail.* 2001; 23: 115–126.
21. Grabner A., Schramm K., Silsval M. i wsp. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Scientific Reports* 7: 1993. DOI: 10.1038/s41598-017-02068-6.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7: 1–59.
23. Fissell R.B., Karaboyas A., Bieber B.A. i wsp. Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: Findings from the DOPPS. *Hemodial. Int.* 2016; 20: 38–49.
24. Lopes A.A., Tong L., Thumma J. i wsp. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60: 90–101.
25. Palmer S.C., Gardner S., Tonelli M. i wsp. Phosphate-binding agents in adults with CKD: A network meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 658: 691–702.
26. Jamal S.A., Vandermeer B., Raggi P. i wsp. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 1268–1277.
27. Habbous S., Przech S., Acedillo R. i wsp. The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum versus calcium-containing and iron-based binders in treating hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32: 111–125.
28. Di Iorio B., Bellasi A., Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 487–493.
29. Bhandari S.K., Liu I.A., Kujubu D.A. i wsp. Use of phosphorus binders among non-dialysis chronic kidney disease patients and mortality outcomes. *Am. J. Nephrol.* 2017; 45: 431–441.
30. Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S. i wsp. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1407–1415.
31. Lou L.M., Caverni A., Gimeno J.A. i wsp. Dietary intervention focused on phosphate intake in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin. Nephrol.* 2012; 77: 476–483.
32. Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A. i wsp. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 257–264.
33. D'Alessandro C., Piccoli G.B., Cupisti A. The “phosphorus pyramid”: a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 9.

34. Svara F., Lopot F., Valkovský I., Pecha O. Phosphorus removal in low-flux hemodialysis, high-flux hemodialysis, and hemodiafiltration. *ASAIO J.* 2016; 62: 176–181.
35. Moor V., Wagner R., Sayer M. i wsp. Routine monitoring of sodium and phosphorus removal in peritoneal dialysis (PD) patients treated with continuous ambulatory PD (CAPD), automated PD (APD) or combined CAPD+APD. *Kidney Blood Press. Res.* 2017; 42: 257–266.
36. Block G.A., Fishbane S., Rodriguez M. i wsp. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD Stages 3-5. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65: 728–736.
37. Floege J., Covic A.C., Ketteler M. i wsp. One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32: 1918–1926.
38. Locatelli F., Spasovski G., Dimkovic N. i wsp. The effects of colestilan versus placebo and sevelamer in patients with CKD 5D and hyperphosphataemia: a 1-year prospective randomized study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1061–1073.
39. Lenglet A., Liabeuf S., Esper N.E. i wsp. Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32: 1597.
40. Block G.A., Rosenbaum D.P., Leonsson-Zachrisson M. i wsp. Effect of tenapanor on serum phosphate in patients receiving hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 1933–1942.